

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 Offenlegung  
①0 DE 195 38 088

②1 Aktenzeichen: 195 38 088.8  
②2 Anmeldetag: 13. 10. 95  
②3 Offenlegungstag: 17. 4. 97

⑤1 Int. Cl. 8:  
C 07 D 401/04  
C 07 D 491/056  
A 61 K 31/435  
C 07 B 37/10  
// C 07 C 255/50

DE 195 38 088 A 1

⑦1 Anmelder:  
Clement, Bernd, Prof. Dr., 24106 Kiel, DE

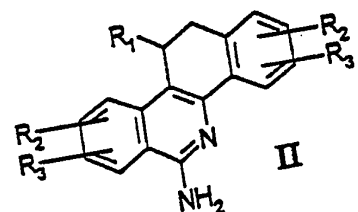
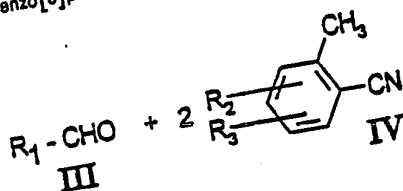
⑦2 Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤6 Entgegenhaltungen:  
Pharmazie 44, S.593-597 (1989);  
J. Med. Chem. 36, S.3688-3692 (1993);  
Tetrahedron 49, S.10305-10316 (1993);  
J. Chem. Soc., Perkin Trans I, S.1137-1140 (1983);

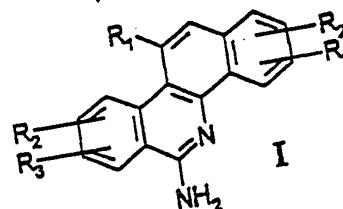
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Phenanthridinderivate und ihre Herstellung  
⑤7 Bisher bekannte Methoden zur Herstellung von Benzo[c]phenanthridinen und Derivaten sind sehr komplex und verlaufen über mehrere Reaktionsschritte. Dieses Problem wurde gelöst, indem man einen Aldehyd mit 2 Mol eines 2-Methylbenzonitrils in Gegenwart von Base in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel zu einem 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin umsetzt und nach Isolierung in

einem weiteren Schritt nach allgemeingültigen Methoden mit einem geeigneten Dehydrierungsmittel in das zugehörige 6-Aminobenzo[c]phenanthridin überführt.  
6-Aminobenzo[c]phenanthridine und 8-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine sind wertvolle Pharmazeutika.



Dehydrierung

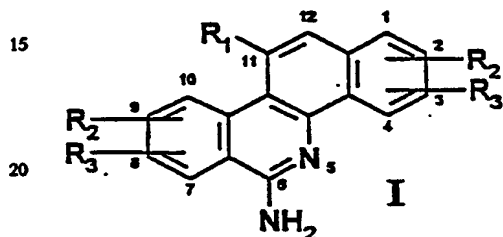


DE 195 38 088 A 1

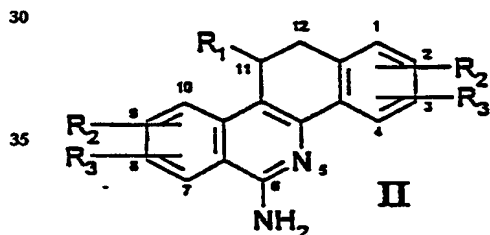
## Beschreibung

Bisher bekannte Synthesen von Benzo[c]phenanthridinen, ihren 11,12-Dihydroderivaten und ähnliche Verbindungen sind sehr komplex. Hier sind die Methoden von Robinson et al. über die Bischler-Napieralski-Zyklisierung, von Ninomiya et al. durch Photozyklisierung von Enamiden oder von Shamma et al. und Cushman et al. über die Dickmann-Thorpe-Zyklisierung zu nennen, die alle über sehr viele Reaktionsschritte verlaufen (siehe I. Ninomiya und T. Naito: Synthesis of the benzo[c]phenanthridine alkaloids. Recent. Dev. Nat. Carbon compd. 10, 11-90 (1984) und dort zitierte Literatur). Ausgehend hiervon ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Phenanthridinderivate und ein einfaches Verfahren zu deren Herstellung anzugeben. Diese Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1 gelöst, das Verfahren zur Herstellung durch den technischen Anspruch 3.

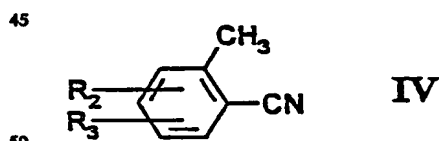
Es wurde nun gefunden, daß man 6-Aminobenzo[c]phenanthridine der Formel



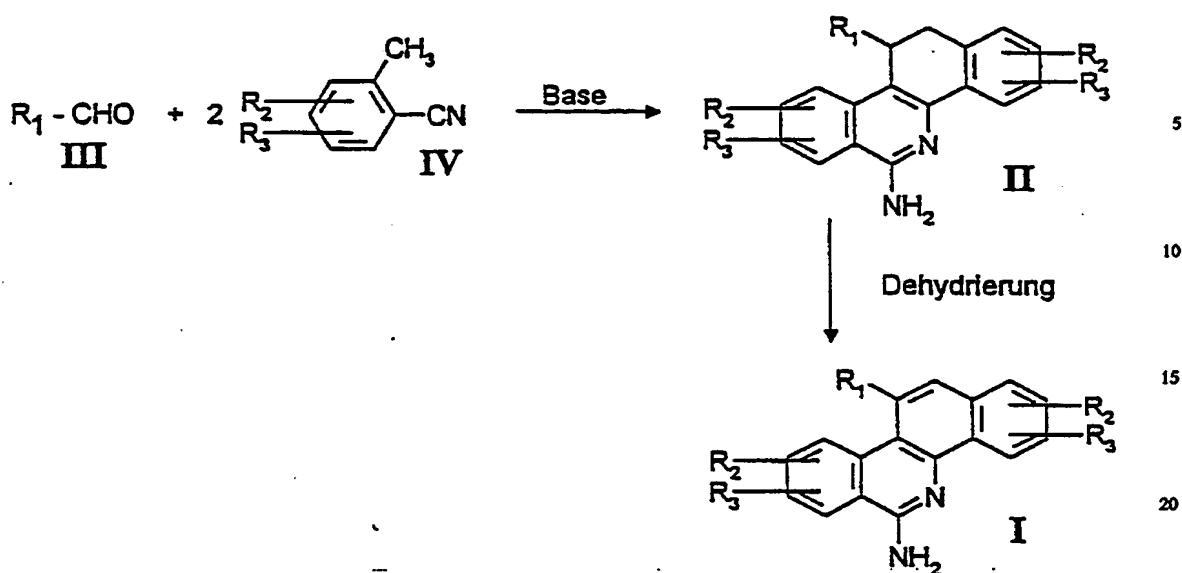
worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest und  $R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkyloxyrest, einen Alkylenoxyrest, ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeuten, herstellen kann, indem man zunächst ein 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin der Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die obengenannte Bedeutung besitzen, erfindungsgemäß überraschenderweise durch einfache Umsetzung von einem Aldehyd der Formel  $R_1-CHO$  III, worin  $R_1$  die vorgenannte Bedeutung besitzt, mit 2 Mol eines 2-Methylbenzonitrils der Formel



worin  $R_2$  und  $R_3$  die obengenannte Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Base in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel darstellt und nach Isolierung in einem weiteren Schritt nach allgemein gültigen Methoden mit einem geeigneten Dehydrierungsmittel in Ab- oder Anwesenheit von Lösungsmittel umgesetzt. Der Reaktionsablauf läßt sich wie folgt darstellen:



Neben den freien Basen von I und II lassen sich Salze von I und II mit allen denkbaren Säuren gewinnen.

Unter einem aromatischen carbocyclischen Rest sind insbesondere Reste zu verstehen, die sich vom Benzol, Naphthalin, Anthracen, Penanthren und Pyren ableiten. Unter einem aromatischen heterocyclischen Rest sind insbesondere Reste zu verstehen, die sich vom Furan, Thiophen, Pyridin, 1,2,4-Oxidazol, 1,2,3-Triazol, Benzofuran, Benzoxazol, Benzimidazol, Benzthiazol sowie den entsprechenden Naphthol-Analogen der genannten Benzo-Fünfringheterocyclen, weiterhin vom Indol, Chinolin und Isochinolin ableiten. Die aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein.

Als Substituenten kommen hierbei insbesondere unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen und/oder Atome in Betracht wie Monoaminogruppen, Alkylaminogruppen, Dialkylaminogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylenoxygruppen und Halogene.

Als aprotische, dipolare Lösungsmittel für die erfindungsgemäße Reaktion sind vorzugsweise Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diäthylacetamid, Hexamethyl-phosphorsäure-trisamid und Hexamethyl-phosphorsäure-trisamid oder Harnstoffe, wie Tetramethylharnstoff, 1,3-Dimethyltetrahydro-2-pyrimidinon und 1,3-Dimethylimidazolidinon oder Dimethylsulfoxid verwendbar.

Als Base können beispielsweise eingesetzt werden: Alkali- oder Erdalkylhydride wie Natriumhydrid, Alkaliamide wie Natriumamid, Natriumethylacetamid, Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumalkoholate wie Kalium-tert.-butylat, Natriummethylat, Natriumäthylat oder Aluminiumäthylat.

Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Zu einer Lösung von Base in einem geeigneten, dipolaren, aprotischen Lösungsmittel wird unter Inertbegasung eine Lösung der Verbindung III und IV im selbigen Lösungsmittel langsam zugetropft. Nach mehrstündigem Rühren bei geeigneter Temperatur unter Inertbegasung wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel ausgeschüttelt. Die organische Phase wird eingeeengt und aus dem Rückstand durch Einleiten einer Halogenwasserstoffsäure oder Schütteln mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure das 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin II gefällt oder bei Verwendung einer wäßrigen Säurelösung aus der wäßrigen Phase nach Neutralisation und Ausfällen der Base isoliert. Das 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin II wird dann nach allgemein gültigen Methoden mit einem geeigneten Dehydrierungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels zum 6-Aminobenzo[c]phenanthridin I dehydriert.

Die Bedeutung des erfindungsgemäßen Verfahrens beruht auf seiner Neuigkeit, seiner Einfachheit sowie, aus den Variations- und Kombinationsmöglichkeiten der Edukte ersichtlich, auf seine Vielfältigkeit.

Die nach dem Verfahren der Erfindung herstellbaren 6-Aminobenzo[c]phenanthridine I und 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine II sind wertvolle Pharmaceutica. Sie haben teilweise antitumorale, antimikrobielle, antifungizide, antivirale und antiinflammatorische Eigenschaften (S. Simeon, J. L. Rios und A. Villar: Pharmacological activity of benzophenanthridine and phenanthrene alkaloids. Pharmacie 44, 593—597, 1989).

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

#### Ausführungsbeispiele

##### Herstellung der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine II

##### Beispiel 1

6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchl. rid. Ein Lösung von 2,47 g (22 mmol)  $KOBu^t$  in 20 ml DMPU werden unter Stickstoffbegasung vorgelegt und eine Lösung von 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd und 2,34 g (20 mmol) 2-Methylbenzonitril in 12 ml DMPU portionsweise à 2 ml im Abstand von je 15 Minuten

- langsam im Stickstoffgegenstrom in die Vorlage getropft. Nach 6 Stunden Rühren bei 35°C unter Stickstoff wird der Ansatz auf eine Lösung von 2,2 g (40 mmol) Ammoniumchlorid in 100 ml Eiswasser gegossen und 3mal mit 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Watte filtriert, auf etwa 100 ml einrotiert und mit 3 N Salzsäure kräftig geschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird bis zur Entstehung eines kräftigen Niederschlages weiter einrotiert und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Dichlormethan gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Dichlormethan umkristallisiert. Man erhält 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid. Hellgelbe Plättchen, Ausb.: 16% d. Th., Schmp. 350°C — IR (KBr):  $\nu = 3244 \text{ cm}^{-1}$ , 3102, 2946, 1654, 1630, 1616. —  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3,0$  (mc, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,08 (mc, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 7,43 (mc, 3H, Ar-H), 7,77 (t, 1H, Ar-H), 8,02 (t, 1H, Ar-H), 8,16 (d, 1H, Ar-H), 8,27 (mc, 1H, Ar-H), 8,60 (d, 1H, Ar-H), 9,49 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 13,78 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).
- $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$  (282,77)  
Ber. C 72,21, H 5,35, N 9,91  
Gef. C 72,13, H 5,35, N 9,99

15

## Beispiel 2

- 6-Amino-11,12-dihydro-11-phenylbenzo[c]phenanthridiniumchlorid. Zu einer Lösung von 2,47 g (22 mmol)  $\text{KOBU}^t$  in 20 ml DMPU wird unter Stickstoffbegasung eine Lösung von 1,06 g (10 mmol) Benzaldehyd und 2,34 g (20 mmol) 2-Methylbenzonitril in 5 ml DMPU langsam zugetropft. Nach 5 Stunden Rühren bei 35°C unter Stickstoffbegasung wird der Ansatz auf eine Lösung von 2,2 g (40 mmol) Ammoniumchlorid in 100 ml Eiswasser gegossen und 3mal mit 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Watte filtriert und auf etwa 100 ml einrotiert und mit 3 N Salzsäure geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Dichlormethan erhält man 6-Amino-11,12-dihydro-11-phenylbenzo[c]phenanthridiniumchlorid. Hellgelbe Plättchen, Ausb.: 52% d. Th., Schmp. 355°C — IR (KBr):  $\nu = 3446 \text{ cm}^{-1}$ , 3076, 1662, 1620, 1570. —  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3,18$  (mc, 1H, 12-H), 3,56 (mc, 1H, 12-H), 4,95 (mc, 1H, 11-H), 7,09 (mc,  $\text{C}_6\text{H}_5-$ ), 7,24 (d, 1H, Ar-H), 7,35 (t, 1H, Ar-H), 7,44 (t, 1H, Ar-H), 7,74 (mc, 1H, Ar-H), 7,91 (mc, 2H, Ar-H), 8,3 (d, 1H, Ar-H), 8,61 (d, 1H, Ar-H), 9,3 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 13,7 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).
- $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Cl}$  (358,87)  
Ber. C 76,98 H 5,34 N 7,81  
Gef. C 76,52 H 5,37 N 7,75

## Beispiel 3

- 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid. Analog Beispiel 2. Hellgelbe Nadeln, Ausb.: 53% d. Th., Schmp. 205°C (Methanol/Wasser) — IR (KBr):  $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$ , 3268, 3106, 2938, 1648, 1616, 1584. —  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3,08$  (mc, 1H, 12-H), 3,42 (mc, 1H, 12-H), 3,61 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,99 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5,02 (mc, 1H, 11-H), 6,04 (mc, 1H, Ar-H), 6,21 (mc, 1H, Ar-H), 6,61 (mc, 1H, Ar-H), 7,20 (d, 1H, Ar-H), 7,34 (t, 1H, Ar-H), 7,43 (t, 1H, Ar-H), 7,63 (d, 1H, Ar-H), 7,73 (t, 1H, Ar-H), 7,91 (t, 1H, Ar-H), 8,36 (d, 1H, Ar-H), 8,61 (d, 1H, Ar-H), 9,56 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 13,85 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).
- $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  (418,92)  
Ber. C 71,68 H 5,53 N 6,69  
Gef. C 70,95 H 5,37 N 6,80

45

## Herstellung der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine I

## Beispiel 1

- 6-Aminobenzo[c]phenanthridinperchlorat. Zu einer Lösung von 250 mg (1,02 mmol) 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin in 15 ml Dioxan wird eine Lösung von 404 mg (1,7 mmol) DDQ in 35 ml Dioxan gegeben und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird anschließend auf eine Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die Diethyletherphase wird einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Zugabe von 70% Perchlorsäure wird ein Niederschlag erhalten. Nach Trocknen und Umkristallisieren aus Methanol braune Nadeln, Ausb.: 44% d. Th., Schmp. 325°C — IR (KBr):  $\nu = 3404 \text{ cm}^{-1}$ , 3348, 3298, 3276, 3234, 1666, 1616. —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 7,82$  (mc, 3H, Ar-H), 8,0 (d, 1H, Ar-H), 8,13 (mc, 2H, Ar-H), 8,56 (mc, 2H, Ar-H), 8,69 (d, 1H, Ar-H), 8,83 (d, 1H, Ar-H), 9,73 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 12,84 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).
- $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$  (344,06)  
Ber. C 59,29 H 3,81 N 8,14  
Gef. C 59,23 H 3,85 N 8,24

## Beispiel 2

- 6-Amino-11-phenylbenzo[c]phenanthridiniumperchlorat. Analog Beispiel 1. Graubraune Nadeln, Ausb.: 50% d. Th., Schmp. 345°C — IR (KBr):  $\nu = 3412 \text{ cm}^{-1}$ , 3358, 3310, 3226, 1668, 1642, 1612. —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 7,51$  (mc, 7H, Ar-H), 7,80 (mc, 4H, Ar-H), 8,15 (d, 1H, Ar-H), 8,66 (mc, 2H, Ar-H), 9,88 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 12,8 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).
- $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$  (420,09)

Ber. C 65,70 H 4,08 N 6,67  
Gef. C 65,67 H 4,03 N 6,67

## Beispiel 3

6-Amino-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat. Analog Beispiel 1. Dunkelbraune Nadeln, Ausb.: 45% d. Th., Schmp. 336°C. — IR (KBr):  $\nu = 3418 \text{ cm}^{-1}$ , 3352, 3302, 3270, 1660, 1608. —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 3,38$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,69 (mc, 1H, Ar-H), 6,77 (mc, 1H, Ar-H), 7,34 (mc, 1H, Ar-H), 7,77 (mc, 6H, Ar-H), 8,11 (mc, 1H, Ar-H), 8,77 (mc, 2H, Ar-H), 9,72 (br, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 12,58 (br, 1H,  $=\text{N}^+ - \text{H}$ ).

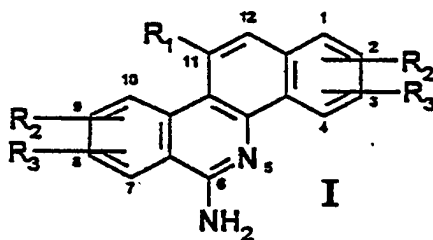
$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$  (480,19)

Ber. C 62,49 H 4,41 N 5,83

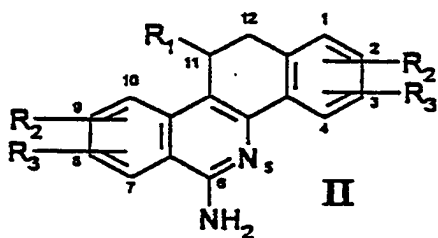
Gef. C 62,56 H 4,40 N 5,87

## Patentansprüche

## 1. Phenanthridinderivate der allgemeinen Formel I



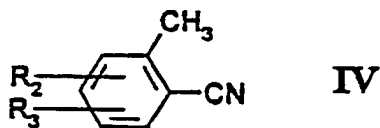
und II



sowie deren Salze, worin  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom, einen aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest und  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$ , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkyloxyrest, einen Alkylenoxyrest, ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeuten.

2. Phenanthridinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}_1$  ein Wasserstoff oder ein unsubstituierter Phenylrest, oder ein Phenylrest mit einer oder mehreren Methoxygruppen oder mit einer N,N-Dimethylaminofunktion ist, wobei  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  gleich H sind.

3. Verfahren zur Herstellung der Phenanthridinderivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Aldehyd der Formel III  $\text{R}_1 - \text{CHO}$ , worin  $\text{R}_1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, mit einem 2-Methylbenzonitril der Formel IV



worin  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Base in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel umgesetzt.

4. Verwendung der Verbindungen I und II als Arzneistoff.

- Leerseite -